Metal Scavenger Guide
金属スカベンジャーガイド

www.biotage.co.jp

バイオタージジャパン株式会社

本社: 〒136-0071
東京都江東区亀戸1-14-4, 6F
TEL: 03-5627-3123　FAX: 03-5627-3121
大阪: 〒532-0003
大阪市淀川区宮原5-1-28, 4F
TEL: 06-6397-8180　FAX: 06-6397-8170
URL: http://www.biotage.co.jp/
E-mail: Japan_info@biotage.com

© 2010-2013 Biotage. All rights reserved. All brand and product names are trademarks or registered trademarks of their respective companies. The information contained in this document is subject to change without notice.

Biotage

mscj_130218

CONTENTS

- 金属スカベンジャーとは …2
- 金属スカベンジャー選択ガイド …3
- バイオタージ社製金属スカベンジャーの利点 …4
- 法規制対応について … 5
- ケーススタディ … 6
- 一般的なメソッド …8
- メソッド最適化 …9
- オーダーインフォメーション …11
- 付録 ー バイオタージ社製レジン製品選択ガイド …14

金属スカベンジャーとは

バイオタージ社のレジン担持型及びシリカベースの金属スカベンジャーは、医薬原体の製造工程等における触媒反応液から微量金属（白金族金属（PGM）など）を効果的に除去する試薬です。医薬品製造に限らず、ファインケミカルや農芸化学、廃液処理など、様々な産業に応用可能です。

図1：金属スカベンジャーツールキット

バイオタージ社製金属スカベンジャーの特徴：

- 金属除去を代表する万能スカベンジャーレジン「MP-TMT」をラインナップ
- 高い金属親和性による優れた金属除去：　医薬原体Kd（Pd）に対して低いKd（Pd）
- 高速カイネティクス：　室温ろ過で処理可能（加熱でさらに効率化可能）
- 多様な固相支持体：　シリカまたはポリスチレン
- 多様なワークフローに対応：　バルクまたはカラム充填のいずれでも提供可能
- 医薬原体の損失を最小限に抑制：　非特異的結合なし（または超微量）
- 不純物の溶出なし：　目的化合物を高純度に回収
- 開発時間の短縮：　より速い最適化

固相担持金属スカベンジャーは選択性が高く、費用効率の高いスカベンジングが可能です[4]。
Pd、Pt、Ru、Rhなどの貴金属を含む有機金属触媒は、アトムエコノミーや環境調和性の観点から合成産業にさらに普及してきており[1,2]、既に医薬原体やファインケミカルの製造では、ごく一般的に利用されています。
医薬原体においては、現在の金属不純物の許容濃度が経口投与：5 ppm、非経口投与：1 ppmとなっており[3]、特にパラジウム（Pd）を利用した反応で目的化合物の精製が困難になっています。

一方で、クロマトグラフィー、活性炭、抽出、蒸留、再結晶といった従来の金属除去法は選択性に乏しく、貴重な医薬原体の大きな損失となります。
バイオタージ社では、この従来法の問題点を解決する金属スカベンジャーのメソッド開発プロセスを簡略化するため、少量の各種金属スカベンジャーをパッケージにしたツールキット（図1/品番：K-MS-2）をご用意しています。

バイオタージ社製金属スカベンジャーの安定性：

- 激しい攪拌でも壊れにくい物理強度
- バイオ分析グレードのシリカを使用
- バッチ処理（添加/攪拌）が可能
- 固定層にしても最適な流動特性
- 密閉容器で室温にて保存可能（長期保存する場合は乾燥した冷所（4℃）にて保存）

参考文献：

1. King, A. O.; Yasuda, N. *Topics in Organometallic Chemistry*, **2004**, 6, 205-245.
2. Carey, J.S.; Laffan, D.; Thompson, C.; Williams, M.T. *Org. Biolmol. Chem.* **2006**, 4, 2337-2347.
3. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Guidelines on the Specification Limits for Residues of Metal Catalysts or metal reagents, 2008 accessed December **2009**: http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/swp/444600en.pdf
4. Welch, C.J.; Albaneze-Walker, J.; Leonard, W.R.; Biba, M.; DaSilva, J.; Henderson, D.; Laing, B.; Mathre, D.J.; Spencer, S.; Bu, X.; Wang, T.; *Org.Proc.Res.Dev.* **2005**, *9*, 198-205

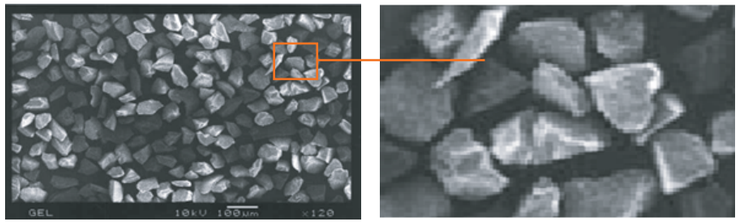


図2：シリカ型スカベンジャーのSEM写真（x 120倍）

金属スカベンジャー選択ガイド

品名	粒子径 µm	リガンド金属配位強度	適用可能な医薬原体	バッチ処理効率	カートリッジの処理効率	主なスカベンジングターゲット	典型的な触媒	典型的な反応	その他の金属スカベンジ	適合溶媒	医薬原体に対する標準的なロード量（フロー）	医薬原体に対する標準的なロード量（バッチ）
MP-TMT	150-350	■	ABN	■	■	Pd	$Pd(OAc)_2$, $Pd(PPh3)_4$, $Pd(PPh3)Cl_2$, $Pd(dppf)Cl_2$	Suzuki, Heck, Sonogashira, Ulman etc.	Rh, Ru, Pt, Ni, Rh	すべて*	n/a	2-20 wt%
Si-TMT	45-60	■	ABN	■	■	Pd	$Pd(OAc)_2$, $Pd(PPh3)_4$, $Pd(PPh3)Cl_2$, $Pd(dppf)Cl_2$	Suzuki, Heck, Sonogashira, Ulman etc.	Rh, Ru, Pt, Ni, Rh	すべて*	5–10当量	2-20 wt%
Si-Thiol	45-60	■	ABN	■	■	Pd	$Pd(OAc)_2$, $Pd(PPh3)_4$, $Pd(PPh3)Cl_2$, $Pd(dppf)Cl_2$	Suzuki, Heck, Sonogashira, Ulman etc	Rh, Ru, Pt, Ni, Rh	すべて*	5–10当量	2-20 wt%
SCX-2	45-60	■	AN	■	■	Fe	M(I)	Various	M(I)	すべて*	5–10当量	2-20 wt%
Si-Trisamine	45-60	■	BN	■	■	Pd	$Pd(OAc)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(PPh_3)Cl_2$, $Pd(dppf)Cl_2$, M(II)	Suzuki, Heck, Sonogashira, Ulman etc.	Ni, Sn, Fe, Cu, Zn, M(II)	すべて*	5–10当量	2-20 wt%

■ 最適（推奨）
■ 良い
■ 可

ABN：酸性/塩基性/中性
AN：酸性/中性
BN：塩基性/中性
M = 遷移金属
*研究室で用いられる全ての一般的溶媒で使用可能

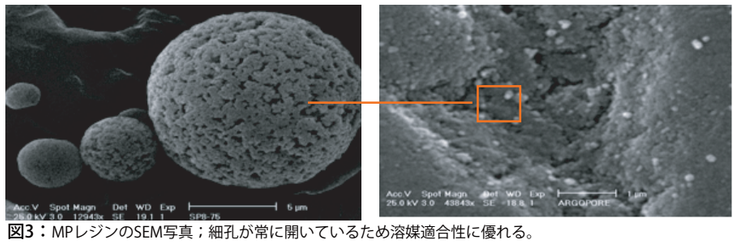


図3：MPレジンのSEM写真；細孔が常に開いているため溶媒適合性に優れる。

特徴と利点

不純物の溶出なし	医薬原体合成の最終段階で使用されることを考慮し、各製品は全てISO認証の品質管理を経て供給されます。抽出試験詳細、LOD、元素分析、FTIR、目視検査、粒子径、MSDS、及びTSE報告書を標準添付しています。その他、法令遵守サポートの詳細についてはお問い合わせください。
高い選択性	優れた金属除去能があります。
幅広い金属親和性	多様なスカベンジャー試薬を揃えており金属種や酸化状態により選定できます。
多くの酸化状態をカバー	反応混合溶液や抽出溶液など、いずれにも添加可能です。
溶媒適合性	スカベンジャーは、有機溶媒、水溶液、または両者の混合溶液中でも機能します。
速いカイネティクス	室温で良好なカイネティクスを示します。加熱も可能です。
容易なスケールアップ	ミリグラム単位でのスクリーニングからマルチキログラム使用に対応します。
一般的なバッチ処方	通常の添加、攪拌、及びろ過処理で高効率に金属を除去します。
一般的なフロー処理	カラムフォーマットでも高効率に機能します。
優れたコスト効率	使用溶媒と手間を削減し、且つ高い金属除去率を実現します。
ローディング量管理	各バッチはロット管理され、ロット間再現性に大変優れています。
熱的及び機械的安定性	メカニカル攪拌や振とう攪拌でも有効で、150～200℃程度の加熱（マイクロウェーブ加熱など）にも耐久性があります。

バイオタージは柔軟なカートリッジパッキング設備を保有しており、金属スカベンジャーの様々な処理形態でのグラムからマルチキログラム使用に対応しています。

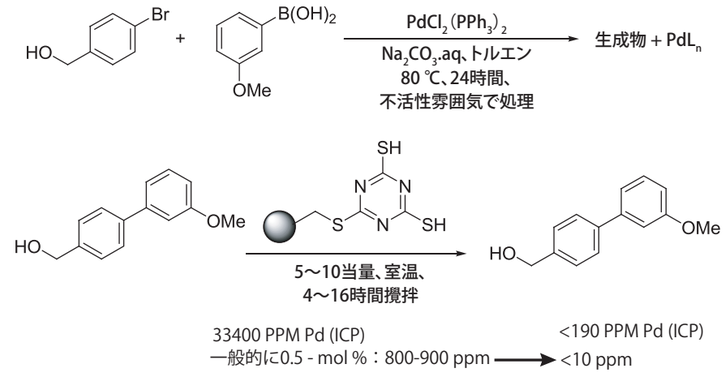
法規制対応について

バイオタージ社の金属スカベンジャーはISO9001：2008対応の製造設備で製造され、GMP管理下の薬学、創薬及びファインケミカル産業に長年貢献しています。各原料はバッチ及びロット管理を行っており、すべて追跡可能です。

バイオタージ社の金属スカベンジャーは以下の包括的な規制認定支援パッケージにより、工業的な証明およびサポートが提供されています：

- **分析証明書**
  - 抽出試験
  - ケミカルローディング
  - ロット情報
  - バッチ識別
- **MSDS**
- **BSE/TSE報告書**
- **取扱説明書**

ケーススタディ1：MP-TMTを用いた鈴木反応からのPd除去（xs.catalyst）



結論：

鈴木反応で得られたビアリールを含む反応溶液に、MP-TMT5当量（Pd触媒に対し）を加えて室温下で撹拌することにより、Pd濃度が100〜1000倍減少しました。開始時のPd濃度は通常約800 ppmですが、スカベンジ後の最終生成物ではPdは10 ppm未満（通常は5 ppm未満）となります。

ケーススタディ2：異なるTMTレジンの比較[5]

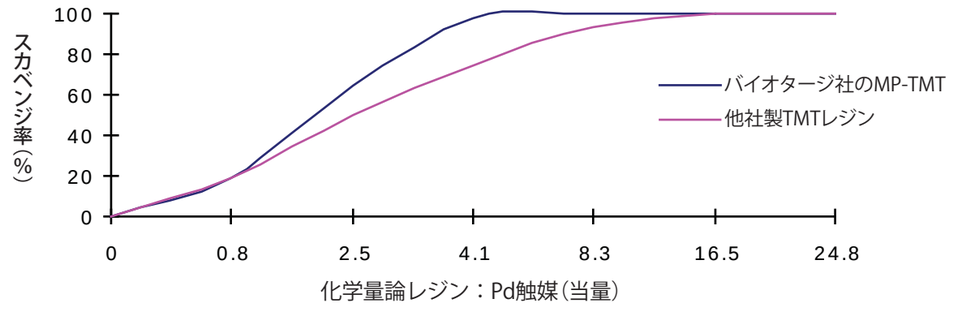


図4：バイオタージのMP-TMT及び他社製TMT担持レジンを、それぞれTHF/DMF（50:50）中で$Pd(Cl)_2(PPh_3)_2$（2 mL / 計8 μモル / 852 ppm Pd）と室温で16時間よく撹拌し、総合的な効率を検討した。

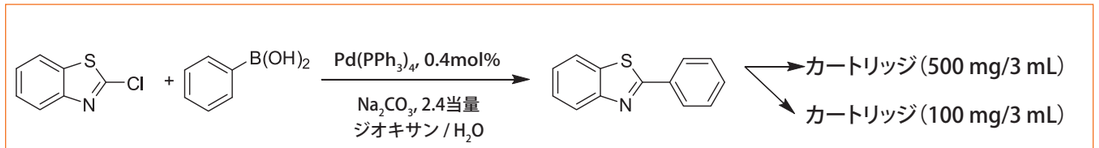
結論：

全てのTMT担持レジンが同じ効率を示すわけではありません。上記条件下において、100%のスカベンジングには他社のTMTは16当量必要でしたが、バイオタージ社のMP-TMTはわずか4当量でした。この違いは高分子骨格設計の精度によるもので、バイオタージ社製スカベンジャーレジンの単位質量当たりのスカベンジ率が高いといえます。

参考文献：
5. Davies G.; Jordan S. and Rana, S. OPRD FT Lauderdale, April **2009**

ケーススタディ3：Si-ThiolとSi-TMTを用いたPd除去(試薬比較)[6]

Si-TMTまたはSi-Thiolを充填したカートリッジに重力下で一回通液し、金属スカベンジングカートリッジにおけるPd減少率をICPで計測しました。



スカベンジャー		500 mg/ 3 mL	100 mg/ 3 mL
Si-Thiol	ICP Pd減少	86%	45%
Si-TMT	ICP Pd減少	>99%	95%

結論：

Si-Thiolはあらゆる条件に対応しますが、過酷な条件下 (例:生成物にイオウ(S)が含まれている場合) では、Si-TMTのレジンの方が有効でした。更に今回の場合、Si-TMTは少量でも効率的にPdを除去することがわかりました。

ケーススタディ4：カートリッジを用いたPdの除去 (リガンド比較)

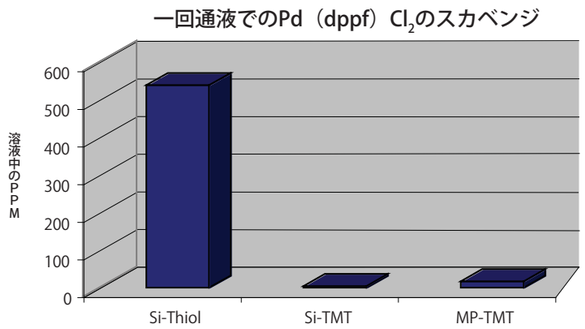


図5：Pd初期濃度1000ppm、固定層：500 mg / 3 mL、フリット付きポリプロピレンカートリッジ、重力下、ワンパス。

結論：

Pd(dppf)Cl_2を用いた場合でも、Si-TMTがSi-Thiolよりも金属スカベンジに有効でした。また、粒子径が細かく、より密にパッキングできることから、Si-TMTはMP-TMTよりも有効でした。

参考文献：

6. S.Rana, Unpublished Results, Biotage 2008. Method as per: Heo,Y.; Song, Y.S.; Kim, B.T.; Heo, J. Tetrahedron Lett. 47 (2006), 3091-3094

スクリーニングプロトコル-バッチ処理（レジンに最適）

1．目的物を適切な溶媒で溶かした溶液にスカベンジャーレジンを添加します。最適なスカベンジャーを選択する初期検討では、残留金属を除去すべき医薬原体の溶液または合成中間体に対し、0.5〜1当量のスカベンジャーを直接加えます。

2．バッチ撹拌においてはスカベンジャーの前処理は不要です。

3．初期検討では室温にて混合物を最低1時間撹拌してください。

4．スカベンジングの状況は通常の分析法で追跡でき、多くの場合、溶液の脱色変化を指標として金属除去の状況を確認できます。また、しばしば室温5〜10分でスカベンジングが完了することもあり、この点についても金属含量を測定することで確認できます。

5．スカベンジャーの白色、灰色、クリーム色などの着色で溶液からの金属除去を判断します。

6．漏斗やグラスウール、SPEカートリッジ等を使って金属スカベンジャーをろ過し、除去します。スカベンジャーに残った医薬原体化合物を回収するため、適切な溶媒でスカベンジャーを洗浄し、ろ液を合わせます。

7．以上の操作で検討されたスカベンジャーによる処理手順は、直接スケールアップに利用できます。さらに最適化する場合には、使用量、温度、スカベンジ回数、溶媒の種類などを必要に応じて検討します（次ページ参照）。

一般的にはPd （800 ppm） を1回のスカベンジ処理により<10 ppmまで除去できます。
バイオタージの金属スカベンジャーはバッチ処理のみでなく、カートリッジ使用（フロー処理）への応用も可能です。

スクリーニングプロトコル-フロー処理（レジン、シリカ）

金属スカベンジャーツールキット（品番：K-MS-2）には500 mg / 6 mL規格のSi-TMTが含まれます。
Si-TMTはPdと非常に効果的に結合するため、Si-TMTのカラムフォーマットを利用したスカベンジングは、直接Kg単位へのスケールアップが可能です。
実際のスカベンジングは図6（次頁）の9つの条件に依存しますが、おおよそのガイドラインとしては500 mg / 6 mLのカートリッジで1 mmolテスト反応スケールにおける1 mol%触媒のすべてのPdを除去します。

1．医薬原体/目的物に適した溶媒を用いて3〜5ベッドボリュームでカラムを平衡化します（エアーギャップを取り除きスカベンジ効果を向上します）。ただし、確実にスカベンジキャパシティ以下の条件で使用する場合は、この操作はそれほど重要ではありません。

2．室温、重力下で溶液をカートリッジに流し込みます。必要に応じて微量の空気や窒素圧を用いて加圧、あるいは軽く吸引します。

3．Pdの除去が進行するにつれてSi-TMTの色が無色透明まで変化します。通常はPdの暗褐色または黒色の帯がシリカベッド上部にみられます。このとき、複数回（50回以上）溶媒で洗浄するという極端なテストを行った場合においてもPdのブレークスルー（破過）は起こりませんでした。

4．サンプル溶液を流した後、カートリッジを5ベッド体積以上の溶媒で洗浄します。

5．全体を通じてシリカが中性条件下であれば、目的物がSi-TMT上に残ることはなく、ベッド体積の溶媒による簡単な洗浄で十分溶出できます。ただし、化合物の構造によっては、完全に溶出させるために、さらに洗浄が必要な場合もあります。

一般的にはPd （800 ppm）を1回のワンパスフロー処理により<10 ppmまで除去できます。

メソッド最適化のポイント

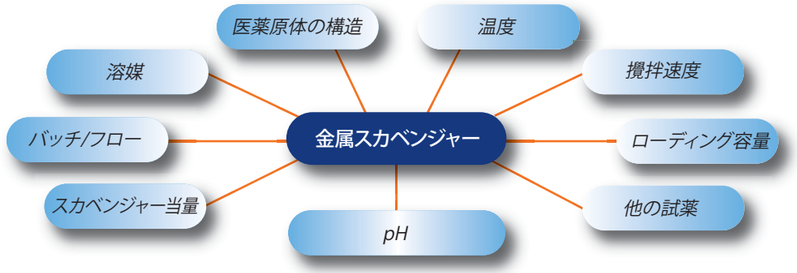


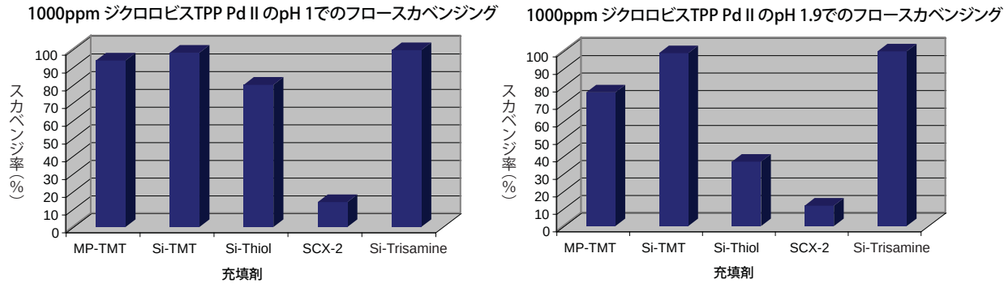
図6：金属スカベンジングに関係する9つの要素

1．スカベンジャー当量

ICPデータがある場合には2-4金属当量で初期検討し、もしくは医薬原体中の金属に対し50重量%で検討します。
適切なスカベンジャーが決定した後に、当量数を減らして最適化することを検討します。目的物と溶媒の条件によりますが、
金属除去（5 ppm未満）を目的とした場合、医薬原体に対し概ね10 ～ 20 重量%のスカベンジャーで達成可能です。

2．水性反応混合物のpH

バイオタージ社の金属スカベンジャーは幅広いpH領域（pH 2-10）で利用できます。標的金属や有機不純物に対して
至適pH幅を検討してください。pHが高い場合（>pH 10）にはシリカベースのスカベンジャーの利用は避けるべきです
（この場合はレジンベース・スカベンジャーの活用を検討してください）。



3．反応混合物中の他の試薬

反応混合物中に残存する反応物はスカベンジャー試薬に作用する可能性があります。スカベンジャーの官能基との相互作用が
ないことを確認してください。相互作用がある場合には、さらに過剰量のスカベンジャーが必要となります。

4．ローディング容量

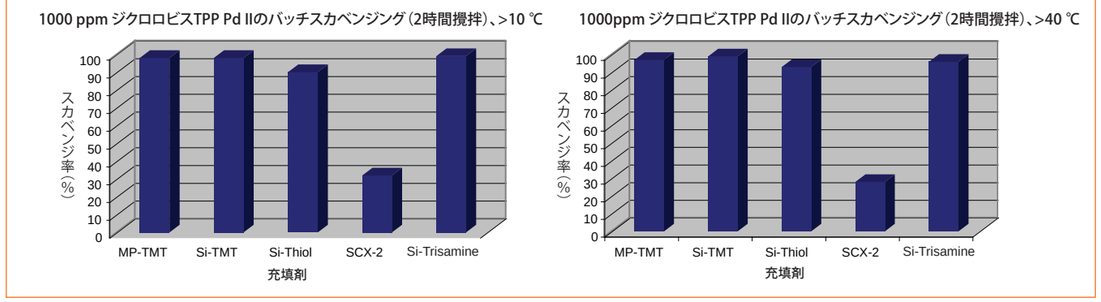
ローディング容量は金属スカベンジングにおいて最重要項目ではありませんが、レジンまたはシリカの活性は非常に重要です。
例えばスカベンジされる目的化合物（医薬原体）の性質によっては、ローディング量の少ないSi-TMTがローディング量の多い
Si-Thiolよりも高いスカベンジ効率を示す場合があります。また、フォーマットの力学的親和性により、カートリッジ型のSi-TMTは、
同量のバッチ攪拌のSi-TMTよりも効率が良くなる場合があります。ワークフロー全体の効率を考慮して検討を進めてください。
バイオタージ社はシリカ及びポリマー化学において30年以上の経験があり、こうした問題に対処することが可能です。ご相談ください。

5．撹拌速度

バッチ処理では、撹拌速度を上げることで全体の接触効率を高め、除去効率を向上させることができます。
マグネティックスターラー使用時の撹拌速度は比較的緩やかです。オーバーヘッド撹拌や振とう撹拌であれば十分に撹拌できます。

6．温度

通常、スカベンジングは室温で適当な時間をかけて実施します（15分から2時間程度）。加熱やカラムプロトコルにより
金属除去速度を速めることができます。バイオタージのメディアは加熱によって分解することがなく、加熱した反応混合物や処理の系へ
直接投入することが可能です。室温でも加熱下でもその他の条件が同じであれば同様の処理能力を示します。



7．医薬原体の構造

目的化合物（医薬原体）とPdの親和性が強い場合には、より強力な金属スカベンジャーが必要になります。このような場合、
フォーマット（バッチまたはフロー）にもよりますが、MP-TMTもしくはSi-TMTスカベンジャーの利用を推奨します。

8．溶媒

多孔質レジン（MP）とシリカベース（Si）のスカベンジャー試薬は、水（水溶液）、THF、DMF、酢酸エチル、トルエン、メタノール、
エーテル、塩素系溶剤など様々な溶媒下で利用できます。カイネティクスが遅い場合には、共溶媒や溶媒交換の検討も必要になります。
バイオタージ社ではこの点について多くの経験があります。ご相談ください。

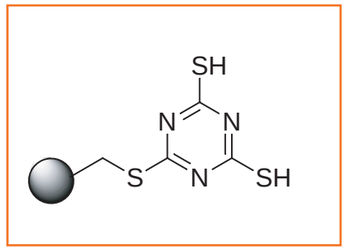
9．バッチ/フロー

シリカスカベンジャーは粒子径が小さく高充填のため、通常はカートリッジ使用のフロー処理で効果的です。
レジンベースのスカベンジャーは、通常は機械的剛性と頑強さが求められるバッチ撹拌処理に使用されます。

オーダーインフォメーション

MP-TMT

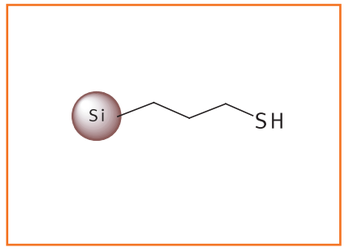
化学名：多孔質ポリスチレン-2,4,6-トリメルカプトトリアジン
固相支持タイプ：高度に架橋した多孔質ポリスチレンジビニルベンゼン共重合体
容量：> 0.5 mmol/g（元素窒素分析）
粒径：150-355 µm、45-100 mesh（>90%）
典型的な条件：パラジウム含量に対してMP-TMTレジン5当量、16 ～ 24時間、室温
適合溶媒：水、メタノール、アセトニトリル、THF 、ジクロロメタン、トルエン
保存：乾燥した冷所（4℃）



製品番号	量
801506	3 g
801469	10 g
801470	25 g
801471	100 g
801472	1000 g

Si-Thiol

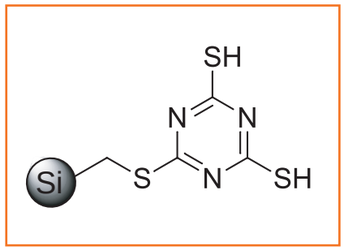
化学名：1-プロパンチオールシリカゲル; 3-メルカプトプロピルシリカゲル（Si-Thiol; Si-SH）
固相支持タイプ：シリカゲル
容量：1.3 mmol/g
粒径：63 µm
典型的な条件：粗反応混合物に対し2 ～ 6当量添加し、1 ～ 12時間攪拌後ろ過。
適合溶媒：メタノール、エタノール、THF 、ジクロロメタン
保存：乾燥した冷所（4℃）



製品番号	量
9180-0010	10 g
9180-0025	25 g
9180-0100	100 g
9180-0500	500 g
9180-1000	1000 g

Si-TMT

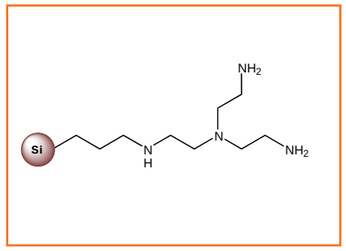
化学名：2,4,6-トリメルカプトトリアジンシリカゲル
固相支持タイプ：シリカゲル
容量：0.3 mmol/g
粒径：60 µm
典型的な条件：ISOLUTE Si-TMT3当量、30分、室温
適合溶媒：水、メタノール、アセトニトリル、THF 、ジクロロメタン、ジオキサン、DMF 、DMSO
保存：乾燥した冷所（4℃）



製品番号	量
9538-0003	3 g
9538-0025	25 g
9538-0100	100 g
9538-1000	1000 g

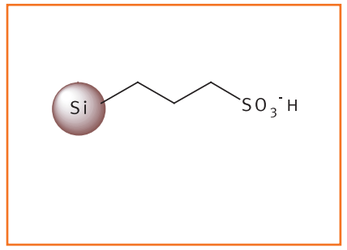
Si-Trisamine

化学名：プロピルトリス-（2-アミノエチル）アミンシリカゲル
固相支持タイプ：シリカゲル
容量：1.2 – 2.1 mmol/g、塩化ベンゾイルの取り込みによる
粒径：65 µm
適合溶媒：水、メタノール、アセトニトリル、THF、ジオキサン、ジクロロメタン、DMF、DMSO
保存：乾燥した冷所（4℃）



製品番号	量
9495-0010	10 g
9495-0025	25 g
9495-0100	100 g
9495-0500	500 g
9495-1000	1000 g

Si-Propylsulfonic Acid（SCX-2）



化学名：プロピルスルホン酸シリカゲル（Si-propylsulfonic acid; SCX-2）
固相支持タイプ：シリカゲル
容量：0.7 mmol/g
粒径：52 µm
典型的な条件：粗反応混合物に対し2 ～ 4当量添加し、1時間攪拌後ろ過。
適合溶媒：メタノール、アセトニトリル、酢酸エチル、アセトン、ジクロロメタン、DMF 、DMSO
保存：乾燥した冷所（4℃）

製品番号	量
9536-0010	10 g
9536-0025	25 g
9536-0100	100 g
9536-1000	1000 g

金属スカベンジャーツールキット

金属除去スクリーニングとメソッド開発検討に便利なツールキットです。
少量の各種金属スカベンジャーをパッケージにしています。
コスト性能評価（シリカ／ポリスチレン）、バッチ/フロー比較（バルク／カラム）、そして溶液の条件検討（酸、中性、塩基）が行えます。

キット内容

- MP-TMT 3 g
- SCX-2 3 g
- Si-TMT 3 g
- Si-TMT 500 mg/6 mL カートリッジ5本
- Si-Thiol 10 g
- Si-Trisamine 10 g

製品番号	量
K-MS-2	1

バイオタージ社では用途に合わせて選択できる様々なレジン試薬を揃えております。

製品名	金属スカベンジング	ペプチド/カップリング	還元アミノ化	酸化	C-C結合形成	ワークアップ スカベンジング
MP-TMT	■					
Si-TMT	■					
Si-Thiol	■					
Si-Trisamine	■					■
SCX-2 / 3	■		□			■
PS-カルボジイミド		■		□		
PS-TBD		■			■	
PS-HOBt		■				■
PS-DIEA		■				■
PS-DMAP		■				■
ACTU		■				
MPートリアセトキシボロハイドライド			■			
MP-シアノボロハイドライド			■			
MP-ボロハイドライド			■			
PS-TsNHNH2			□			■
PS-イソシアネート			□			■
MP-イソシアネート			□			■
Si-カルボネート					□	■
PS-PPh3-Pd					■	
PS-PPh3					■	□
PS-ベンズアルデヒド			□			■
PS-TEMPO			□	■		
MP-TsOH	□		□			■
PS-Trisamine	□		■			■
MP-Trisamine	□		■			■
Si-Triamine	■		■		■	■

■ 最適（推奨）
□ 良い

バイオタージ社は、幅広いアプリケーションのためにデザインされたレジンを専門に扱っております。詳しい情報は下記サイトをご覧ください。
www.biotage.co.jp